sp.zn. sukls289476/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SEROPRAM 40 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje citalopramum 40 mg, což odpovídá citaloprami hydrochloridum 44,48 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.
Čirý, téměř bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivního onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Deprese
Dospělí
Léčba může být zahájena infuzní terapií po dobu nejdéle 10-14 dní. Citalopram má být podáván v jedné denní dávce 20 mg. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné dávku zvýšit až na dávku maximálně 40 mg podanou v jediné dávce.

Délka terapie
Délka infuzní terapie trvá obvykle 10-14 dní a poté má následovat terapie perorální formou.

Antidepresivní účinek obvykle nastupuje po 2-4 týdnech léčby. Léčba antidepresivy je symptomatická a musí probíhat přiměřeně dlouhou dobu, obvykle 6 měsíců po ústupu příznaků, aby se předešlo relapsu. U pacientů s rekurentní depresivní (unipolární) poruchou může být zapotřebí udržovací terapie po dobu několika let z důvodu prevence dalších epizod.

Starší pacienti (> 65 let)
Dávka pro starší pacienty má být snížena na polovinu doporučené dávky, tj. 10–20 mg denně. Doporučená maximální denní dávka pro starší pacienty je 20 mg.

Děti a dospívající (< 18 let)
Seropram nemá být používán k terapii dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se nevyžaduje úprava dávkování. Opatrnost se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min, viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Pro pacienty s mírně až středně závažnou poruchou funkce jater je úvodní doporučená denní dávka 10 mg po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné dávku zvýšit až na maximální denní dávku 20 mg. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost a pečlivá titrace dávky (viz bod 5.2).

Pomalí metabolizátoři cytochromu CYP2C19
Pro pacienty, o nichž je známo, že jsou pomalí metabolizátoři enzymového systému CYP2C19, je doporučená úvodní denní dávka 10 mg po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku až na maximální dávku 20 mg denně (viz bod 5.2).

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby SSRI
Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku. Při ukončování léčby citalopramem má být dávka postupně snižována během nejméně 1-2 týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Pokud se během snižování dávky nebo po ukončení léčby příznaky z vysazení vyskytnou, je třeba zvážit návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, které by ale mělo probíhat mnohem pomaleji.

Způsob podání
Infuze přípravku Seropram se aplikuje v jedné denní dávce kdykoli v průběhu dne.
Seropram 40 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok se ředí 250 ml fyziologického roztoku nebo 5% glukosy. Podává se ve formě intravenózní infuze, kdy aplikace každých 20 mg citalopramu trvá nejméně 1 hodinu.
Roztok po naředění musí být spotřebován během 6 hodin.
Seropram koncentrát pro infuzní roztok nesmí být aplikován formou intramuskulární či intravenózní injekce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Inhibitory monoaminooxidázy (IMAO)

Citalopram se nesmí podávat pacientům užívajícím inhibitory monoaminooxidázy (IMAO), včetně selegilinu v dávce přesahující 10 mg denně. Citalopram se nesmí podávat 14 dní po ukončení léčby ireverzibilními IMAO nebo po dobu stanovenou po ukončení užívání reverzibilních IMAO (RIMA), jak je uvedeno v textech pro RIMA.
Mezi ukončením léčby přípravkem Seropram a začátkem léčby IMAO je třeba zachovat interval 7 dní (viz bod 4.5).

Citalopram je kontraindikován v kombinaci s linezolidem, pokud není k dispozici vybavení k pečlivému sledování a monitorování krevního tlaku (viz bod 4.5).

Citalopram je kontraindikován u pacientů se známým prodloužením QT intervalu nebo se syndromem vrozeného dlouhého QT intervalu.

Je kontraindikováno současné užívání citalopramu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba starších pacientů a pacientů se sníženou funkcí ledvin a jater viz bod 4.2.

Použití u dětí a dospívajících do 18 let
Antidepresiva nemají být používána k terapii dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a

dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří dostávali placebo. Nicméně jestliže je rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, pak má být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

Paradoxní úzkost
U některých pacientů s panickou poruchou se při zahájení léčby antidepresivy mohou zvýraznit symptomy úzkosti. Tato paradoxní reakce obvykle odezní během dvou týdnů léčby. Ke snížení pravděpodobnosti výskytu anxiogenního účinku se doporučuje léčbu zahájit nižší úvodní dávkou (viz bod 4.2).

Hyponatremie
Při léčbě SSRI byla vzácně pozorována hyponatremie, pravděpodobně v důsledku nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (syndrom SIADH), která obvykle vymizí po ukončení terapie. Zdá se, že riziko je u starších žen vyšší.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení
Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud není dosaženo významné remise. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, mají být pacienti během tohoto období pečlivě monitorováni. Je obecnou klinickou zkušeností, že se riziko sebevraždy může zvýšit v časných stadiích zotavování.
Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je citalopram předepisován, mohou být spojena se zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s depresivní poruchou. Proto se má při léčbě jiných psychiatrických poruch dodržovat stejná bezpečnostní opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní poruchou. Pacienti, kteří mají v anamnéze výskyt příhod souvisejících se sebevraždou nebo kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před začátkem léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a mají být během léčby pečlivě monitorováni. Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají vysoké riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoli zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Akatizie/psychomotorický neklid
Léčba SSRI/SNRI může být doprovázena rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem, potřebou stále se pohybovat, často spojenými s neschopností sedět či stát. Pravděpodobnost výskytu těchto projevů je nejvyšší během prvních několika týdnů léčby. U pacientů, u kterých se rozvinuly příznaky, může být zvýšení dávky nevhodné.

Mánie
U pacientů s bipolárně afektivním onemocněním může dojít k přesmyku do manické fáze. Pokud pacient přejde do manické fáze, citalopram musí být vysazen.

Epileptické záchvaty
Záchvaty jsou potenciálním rizikem u antidepresiv. Podávání citalopramu má být ukončeno, pokud se u pacienta objeví záchvaty. U pacientů s nestabilní epilepsií je třeba se vyhnout podávání citalopramu a pacienti s kontrolovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni. Citalopram má být vysazen, pokud se zvýší četnost záchvatů.

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba přípravky SSRI narušit kontrolu glykemie do té míry, že je zapotřebí upravit dávkování inzulinu nebo perorálních antidiabetik.

Serotoninový syndrom
V ojedinělých případech byl u pacientů užívajících SSRI hlášen serotoninový syndrom. Kombinace symptomů jako je agitovanost, tremor, myoklonus a hypertermie může naznačovat rozvoj serotoninového syndromu. V takovém případě musí být léčba citalopramem neprodleně přerušena a zahájena symptomatická léčba.

Serotonergně působící léčivé přípravky
Citalopram nemá být podáván současně s léčivými přípravky, které mají serotonergní účinky, jako je sumatriptan nebo jiné triptany, tramadol, oxitriptan a tryptofan.

Krvácení
Při léčbě SSRI byly hlášeny případy prodloužení doby krvácení a/nebo poruchy krvácení jako ekchymóza, gynekologické krvácení, gastrointestinální krvácení a další podkožní nebo slizniční krvácení (viz bod 4.8). SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8). U pacientů užívajících SSRI se doporučuje opatrnost, zejména při současném užívání léčivých látek ovlivňujících funkci krevních destiček nebo jiných léčivých látek, které mohou zvýšit riziko krvácení, stejně tak u pacientů s anamnézou krvácivých poruch v anamnéze (viz bod 4.5).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)
Klinické zkušenosti se současným podáváním SSRI a ECT jsou omezené, a proto je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Třezalka tečkovaná
Při současném užívání citalopramu a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může být častější výskyt nežádoucích účinků. Proto citalopram a přípravky obsahující třezalku tečkovanou nemají být užívány současně (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby
Příznaky z vysazení se běžně vyskytují při ukončování léčby, obzvláště pokud je přerušení náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích prevence rekurence se vyskytovaly nežádoucí účinky po ukončení léčby citalopramem u 40 % pacientů a u 20 % pacientů, kteří v léčbě citalopramem pokračovali.
Riziko výskytu příznaků z vysazení může záviset na několika faktorech zahrnujících délku léčby, dávkování během léčby a rychlost snižování dávky. Nejčastěji se vyskytly závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo anxieta, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, diarea, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a zrakové poruchy. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně těžké, ale u některých pacientů může být jejich intenzita závažná. Příznaky se obvykle objevují během prvních dnů po ukončení léčby, ale velmi zřídka se vyskytly u pacientů, kteří zapomněli užít předepsanou dávku. Příznaky obvykle spontánně odezní během dvou týdnů, ale u některých pacientů mohou přetrvávat po delší dobu (2-3 měsíce nebo déle). Proto se doporučuje při ukončování léčby vysazovat citalopram postupným snižováním dávky během několika týdnů nebo měsíců dle individuální potřeby pacienta (viz Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby SSRI, bod 4.2).

Sexuální dysfunkce
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

Psychóza
Léčba psychotických pacientů s depresí může zesílit psychotické symptomy.

Prodloužení QT intervalu
Bylo zjištěno, že citalopram způsobuje na dávce závislé prodloužení QT intervalu. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes a to převážně u žen s hypokalemií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu nebo jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

Opatrnost se doporučuje u pacientů se signifikantní bradykardií, nebo u pacientů s nedávno prodělaným infarktem myokardu nebo nekompenzovaným srdečním selháním.

Poruchy elektrolytové rovnováhy jako je hypokalemie nebo hypomagnesemie zvyšují riziko maligních arytmií a měly by být upraveny před zahájením léčby citalopramem.

U pacientů se stabilizovaným srdečním onemocněním se má před zahájením léčby zvážit EKG vyšetření.

Pokud se během léčby citalopramem objeví známky srdeční arytmie, léčba má být přerušena a mělo by být provedeno EKG vyšetření.

Glaukom s uzavřeným úhlem
SSRI včetně citalopramu mohou mít vliv na velikost pupily s následnou mydriázou. Tento mydriatický účinek je potenciálně schopný zúžit zejména u predisponovaných pacientů oční komorový úhel, mající za následek zvýšení nitroočního tlaku a glaukom s uzavřeným úhlem. Citalopram má být proto užíván s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo s glaukomem v anamnéze.

Pomocné látky
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce
Na farmakodynamické úrovni byly hlášeny případy výskytu serotoninového syndromu při současném užití citalopramu, moklobemidu a buspironu.

Kontraindikované kombinace
Inhibitory MAO
Současné užití citalopramu a inhibitorů MAO může vyvolat závažné nežádoucí účinky včetně vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.3). Byly hlášeny závažné, někdy fatální reakce, při současném užívání SSRI a inhibitoru monoaminooxidázy (IMAO), včetně ireverzibilního MAO inhibitoru selegilinu, reverzibilních MAO inhibitorů linezolidu a moklobemidu, a to i v případě nedávného ukončení léčby SSRI a zahájením léčby přípravkem ze skupiny IMAO.
Některé případy se podobaly serotoninovému syndromu. Symptomy interakcí léčivé látky a IMAO zahrnují: agitovanost, tremor, myoklonus a hypertermii.

Prodloužení QT intervalu
Farmakokinetické a farmakodynamické studie mezi citalopramem a jinými léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, nebyly provedeny. Aditivní účinek citalopramu a těchto léčivých přípravků nelze vyloučit. Proto je kontraindikováno současné podávání citalopramu a léčivých přípravků, které prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy IA a III, antipsychotika (fenothiazinové deriváty, pimozid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, mizolastin) atd.

Pimozid

Současné podání jednotlivé dávky 2 mg pimozidu pacientům léčeným racemickým citalopramem 40 mg/den po dobu 11 dní vyvolalo zvýšení AUC a Cmax pimozidu, avšak nerovnoměrně v celé studii. Současné podání pimozidu a citalopramu vyvolalo prodloužení QT intervalu přibližně o 10 ms. Způsobená interakce byla zaznamenána už při nízkých dávkách pimozidu, proto je současné podávání citalopramu a pimozidu kontraindikováno.

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost

Selegilin (selektivní MAO-B inhibitor)
Farmakokineticko/farmakodynamická interakční studie současného podávání citalopramu (20 mg denně) a selegilinu (10 mg denně) neprokázala klinicky významné interakce. Současné podávání citalopramu a selegilinu (v dávce vyšší než 10 mg denně) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Serotonergně působící přípravky
Lithium a tryptofan
V klinických studiích nebyly zaznamenány farmakodynamické interakce při současném podávání citalopramu a lithia. Byly však zaznamenány případy zesílení účinku SSRI při současném užívání s lithiem nebo tryptofanem, proto musí současné užívání citalopramu s těmito přípravky probíhat za zvýšené opatrnosti. Jako obvykle se má pokračovat pravidelné monitorování hladin lithia. Současné podávání se serotonergně působícími léčivými přípravky (např. tramadol, sumatriptan) může vést k zesílení účinků na 5-HT receptorech. Dokud nebudou k dispozici další informace, současné podávání citalopramu a 5-HT agonistů, jako je sumatriptan a další triptany, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Třezalka tečkovaná
Mezi přípravky SSRI a rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (Hypericum perforatum) mohou nastat dynamické interakce, které mohou zvýšit výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Farmakokinetické interakce nebyly zkoumány.

Krvácení
Doporučuje se pečlivé sledování pacientů užívajících současně perorální antikoagulancia, přípravky ovlivňující funkci krevních destiček, jako jsou nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová, dipyridamol a tiklopidin nebo jiné přípravky (např. atypická antipsychotika), které mohou zvýšit riziko krvácení (viz bod 4.4).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)
Nebyly provedeny klinické studie, které by zhodnotily poměr rizika a přínosu současného použití elektrokonvulzivní terapie a citalopramu (viz bod 4.4).

Alkohol
Nebyly prokázány farmakodynamické nebo farmakokinetické interakce mezi citalopramem a alkoholem. Avšak současné podávání citalopramu a alkoholu není vhodné.

Léčivé přípravky vyvolávající hypokalemii/hypomagnesemii
Při současném podávání léčivých přípravků vyvolávajících hypokalemii/hypomagnesemii je zapotřebí opatrnosti vzhledem ke zvýšenému riziku maligních arytmií (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů
SSRI mohou snižovat práh pro vznik záchvatů. Při současném užívání s léčivými přípravky, které také mohou snižovat práh pro vznik záchvatů (např. antidepresiva [SSRI], neuroleptika [butyrofenony, thioxanteny], meflochin, bupropion a tramadol), je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Farmakokinetické interakce

Metabolismus citalopramu na demethylcitalopram je zprostředkován izoenzymy cytochromového systému P450, a to CYP2C19 (přibližně 38 %), CYP3A4 (přibližně 31 %) a

CYP2D6 (přibližně 31 %). Vzhledem k tomu, že je citalopram metabolizován více než jedním cytochromovým systémem, je inhibice jeho metabolismu málo pravděpodobná, jelikož inhibice jednoho enzymu může být kompenzována jiným enzymem. Proto je při současném podávání citalopramu s jinými léčivými přípravky velmi malá pravděpodobnost vzniku farmakokinetické interakce.

Jídlo
Nebyl zaznamenán vliv jídla na absorpci a jiné farmakokinetické vlastnosti citalopramu.

<u>*Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku citalopramu*</u>

Při současném podávání s ketokonazolem (silný inhibitor CYP3A4) se farmakokinetické parametry citalopramu neměnily.

Farmakokinetická interakční studie lithia a citalopramu neprokázala farmakokinetické interakce (viz také výše).

Cimetidin
Cimetidin, známý enzymový inhibitor, způsobil mírné zvýšení průměrné hladiny citalopramu v ustáleném stavu. Při podání citalopramu v kombinaci s cimetidinem se proto doporučuje opatrnost. Souběžné podávání escitalopramu (aktivní enanciomer citalopramu) s omeprazolem 30 mg jednou denně (inhibitor CYP2C19) vedlo ke střednímu (přibližně 50%) zvýšení plazmatických koncentrací escitalopramu. Proto je třeba opatrnosti při souběžném užívání s inhibitory CYP2C19 (např. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) nebo s cimetidinem. Na základě monitorování nežádoucích účinků při souběžné léčbě může být nutné snížit dávku citalopramu (viz bod 4.4).

Metoprolol
Opatrnost se doporučuje, pokud je citalopram podáván současně s léčivými přípravky, které jsou metabolizované převážně tímto enzymem, a mají úzký terapeutický index, např. flekainid, propafenon a metoprolol (pokud je použit při srdečním selhání), nebo některými léčivými přípravky působícími na CNS, které jsou metabolizované převážně CYP2D6, např. antidepresiva jako desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika jako risperidon, thioridazin a haloperidol. Může být nutná úprava dávky. Souběžné podávání s metoprololem vedlo k dvojnásobnému zvýšení plazmatických hladin metoprololu, ale nezpůsobilo statisticky významné zvýšení účinku metoprololu na krevní tlak a srdeční rytmus.

<u>*Vliv citalopramu na jiné léčivé přípravky*</u>

Studie farmakokinetických/farmakodynamických interakcí ukázala, že při současném podávání citalopramu a metoprololu (substrát izoenzymu CYP2D6) došlo k dvojnásobnému zvýšení koncentrace metoprololu, ale statisticky významně se nezvýšil účinek metoprololu na krevní tlak a srdeční rytmus u zdravých dobrovolníků.

Citalopram a demethylcitalopram jsou zanedbatelnými inhibitory CYP2C9, CYP2E1 a CYP3A4 a pouze slabými inhibitory CYP1A2, CYP2C19 a CYP2D6 v porovnání s ostatními přípravky ze skupiny SSRI, které jsou silnými inhibitory.

Levopromazin, digoxin, karbamazepin
Současné užití citalopramu a substrátů CYP1A2 (klozapin a theofylin), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramin a mefenytoin), CYP2D6 (spartein, imipramin, amitriptylin, risperidon) a CYP3A4 (warfarin, karbamazepin i s jeho metabolitem karbamazepin-epoxidem a triazolam) nevyvolalo změny nebo vyvolalo pouze velmi malé změny klinické významnosti.

Nebyly pozorovány farmakokinetické interakce mezi citalopramem a levopromazinem nebo digoxinem (což naznačuje, že citalopram nezpůsobuje indukci ani inhibici P-glykoproteinu).

Desipramin, imipramin
Ve farmakokinetické studii nebyl prokázán účinek na hladiny citalopramu nebo imipraminu, ačkoli hladina desipraminu, primárního metabolitu imipraminu, byla zvýšena. Při současném podávání desipraminu a citalopramu bylo zaznamenáno zvýšení plazmatické koncentrace desipraminu. Může být potřebné snížení dávky desipraminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Publikované údaje o těhotných ženách (více než 2500 expozic) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetálníneonatální toxicitu. Avšak citalopram by neměl být během těhotenství užíván, pokud to není nezbytně nutné a pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěšnosti.

Novorozenci matek, které užívaly citalopram do pozdních stadií těhotenství a zejména ve třetím trimestru, mají být sledováni. Je nutné se vyvarovat náhlého ukončení léčby během těhotenství.

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdních stadií těhotenství, se mohou vyskytnout následující příznaky: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, záchvaty, nestabilní tělesná teplota, obtíže s příjmem potravy, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, neklid, podrážděnost, letargie, soustavný pláč, somnolence a obtíže se spánkem. Tyto symptomy mohou být způsobeny serotonergními účinky nebo se jedná o příznaky z vysazení. Ve většině případů se tyto komplikace vyskytnou okamžitě nebo brzy (do 24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stadiu může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem (viz body 4.4 a 4.8).

Kojení
Citalopram je vylučován do mateřského mléka. Odhaduje se, že dávka požitá kojencem je přibližně 5 % z dávky podané matce, vztaženo k její hmotnosti (mg/kg). U novorozenců nebyly pozorovány žádné nebo jen malé reakce. Dostupné informace však nejsou dostačují ke zhodnocení rizika pro dítě.
Doporučuje se zvýšená opatrnost.

Fertilita
Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram může ovlivnit kvalitu spermií (viz bod 5.3). Spontánní hlášení u některých SSRI prokázala, že vliv na kvalitu spermií je reverzibilní. Vliv na lidskou fertilitu zatím nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Citalopram má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.
Psychofarmaka mohou snížit schopnost úsudku a reakce v naléhavých situacích. Pacienti mají být upozorněni na tyto účinky a mají být varováni, že jejich schopnost řídit a obsluhovat stroje by mohla být ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované při léčbě citalopramem jsou obvykle mírné a vyskytují se pouze přechodně. Nejčastěji se projevují během prvního či druhého týdne léčby a obvykle postupně

slábnou. Nežádoucí účinky jsou popsány dle MedDRA klasifikace dle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu.
Pro následující reakce byla nalezena souvislost s podanou dávkou: zvýšené pocení, sucho v ústech, insomnie, somnolence, diarea, nauzea a únava.
V následující tabulce je vyjádřeno procento výskytu nežádoucích účinků související s léčbou SSRI a/nebo citalopramem zaznamenané buď u ≥ 1 % pacientů v dvojitě zaslepených studiích kontrolovaných placebem nebo po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100, < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000, < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000, < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	**Frekvence výskytu**	**Nežádoucí účinky**
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivita, anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu, snížení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti
	Vzácné	Hyponatremie
	Není známo	Hypokalemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Agitovanost, pokles libida, anxieta, nervozita, stavy zmatenosti, abnormální orgasmus (ženy), abnormální sny
	Méně časté	Agresivita, depersonalizace, halucinace, mánie
	Není známo	Záchvaty paniky, bruxismus, neklid, sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování[1]
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Somnolence, insomnie, bolest hlavy
	Časté	Tremor, parestezie, vertigo, poruchy pozornosti
	Méně časté	Synkopa
	Vzácné	Záchvat grand mal, dyskineze, poruchy chuti
	Není známo	Křeče, serotoninový syndrom, extrapyramidové poruchy, akatizie, poruchy hybnosti
Poruchy oka	Méně časté	Mydriáza
	Není známo	Zrakové poruchy
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Bradykardie, tachykardie
	Není známo	Prodloužení QT intervalu, ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes
Cévní poruchy	Vzácné	Hemoragie
	Není známo	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Zívání
	Není známo	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Sucho v ústech, nauzea
	Časté	Diarea, zvracení, obstipace

	Není známo	Gastrointestinální krvácení (včetně rektálního krvácení)
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Hepatitis
	Není známo	Abnormální jaterní testy
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Zvýšené pocení
	Časté	Pruritus
	Méně časté	Urtikarie, alopecie, exantém, purpura, fotosenzitivita
	Není známo	Ekchymóza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Myalgie, artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Impotence, poruchy ejakulace, selhání ejakulace
	Méně časté	Ženy: menoragie
	Není známo	Ženy: metroragie, poporodní krvácení[2] Muži: priapismus, galaktorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Méně časté	Edém
	Vzácné	Horečka

Počet pacientů: Citalopram/placebo = 1346/545

[1]Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny během léčby citalopramem nebo brzy po ukončení léčby (viz bod 4.4).
[2]Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

Prodloužení QT
Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes, především u žen s hypokalemií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu nebo jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

Fraktury kostí
Epidemiologické studie – především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby SSRI
Ukončení léčby citalopramem (obzvláště náhlé) vede obvykle k výskytu příznaků z vysazení. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, diarea, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a zrakové poruchy se vyskytly nejčastěji. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně těžké a spontánně odezní, avšak u některých pacientů mohou být závažné a/nebo trvat delší dobu. Není-li již léčba citalopramem dále nutná, doporučuje se její ukončení postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Toxicita
Komplexní klinické údaje o předávkování citalopramem jsou omezené a mnoho případů bylo způsobeno současným předávkováním jinými přípravky/alkoholem. Případy fatálního zakončení při požití samotného citalopramu se vyskytly pouze ojediněle; většina fatálních případů zahrnovala předávkování souběžnou medikací.

Symptomy
Při předávkování citalopramem byly zaznamenány následující symptomy: křeče, tachykardie, somnolence, prodloužení QT intervalu, kóma, zvracení, tremor, hypotenze, zástava srdce, nauzea, serotoninový syndrom, agitovanost, bradykardie, závratě, blok raménka, rozšíření QRS komplexu, hypertenze, mydriáza, torsade de pointes, stupor, pocení, cyanóza, hyperventilace, supraventrikulární a ventrikulární arytmie.

Léčba při předávkování
Specifické antidotum citalopramu není k dispozici. Léčba má být symptomatická a podpůrná. Mělo by být zváženo podání aktivního uhlí, osmoticky působícího laxativa (jako je síran sodný) a výplach žaludku. Při poruše vědomí by měl být pacient intubován. Je doporučeno monitorování činnosti srdce a vitálních funkcí.
U pacientů s městnavým srdečním selháním/bradykardií, u pacientů, kteří současně užívají přípravky, které prodlužují QT interval nebo u pacientů s narušeným metabolismem, např. s poruchou funkce jater, se v případě předávkování doporučuje monitorovat EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresivum, selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu.
ATC kód: N06AB04

Mechanismus účinku
Biochemické a behaviorální studie prokázaly, že citalopram je silný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT). Tolerance k inhibici zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) se nevyvíjí ani při dlouhodobé léčbě citalopramem.

Citalopram je velmi účinný selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) s žádným nebo minimálním účinkem na zpětné vychytávání noradrenalinu (NA), dopaminu (DA) a kyseliny γ-aminomáselné (GABA).
Citalopram nemá žádnou nebo má jen nízkou afinitu k řadě receptorů včetně 5-HT_{1A}, 5-HT_2, dopaminových D_1, D_2, adrenergních α_1, α_2, β, histaminových H_1, cholinergních muskarinových, benzodiazepinových a opioidních receptorů.

Hlavní metabolity citalopramu jsou též SSRI, i když s nižším účinkem a selektivitou než citalopram. Přesto jsou metabolity selektivnější než mnohé novější SSRI. Metabolity se nepodílí na celkovém antidepresivním účinku.

Farmakodynamické účinky
Potlačení nástupu REM fáze spánku se považuje za prediktor antidepresivní aktivity. Podobně jako tricyklická antidepresiva, ostatní SSRI a inhibitory MAO, citalopram tuto dobu zkracuje a zvyšuje podíl hlubokého spánku s pomalými vlnami.

Ačkoli se citalopram neváže na opioidní receptory, potencuje antinociceptivní účinek běžných opioidních analgetik.

Při klinickém užití citalopram nenarušuje kognitivní (intelektové) funkce ani psychomotorické schopnosti, nemá žádné nebo jen minimální sedativní účinky ani v kombinaci s alkoholem.

Citalopram neovlivňoval vylučování slin při podání jednotlivé dávky dobrovolníkům a v žádné z klinických studií u zdravých dobrovolníků signifikantně neovlivnil kardiovaskulární parametry. Citalopram nemá žádný vliv na hladiny růstového hormonu v séru. Citalopram podobně jako ostatní SSRI může zvýšit plazmatickou hladinu prolaktinu jako sekundární účinek stimulačního působení serotoninu, avšak bez klinické významnosti.
V dvojitě zaslepené placebem kontrolované EKG studii u zdravých dobrovolníků byla změna oproti počáteční hodnotě QTc (měřená s korekcí dle Fridericia) 7,5 (90% Cl 5,9-9,1) ms při dávce 20 mg/den a 16,7 (90% Cl 15,0-18,4) ms při dávce 60 mg/den (viz body 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Biologická dostupnost je přibližně 80%.
Distribuce
Zdánlivý distribuční objem citalopramu $(V_d)_\beta$ je přibližně 12-17 l/kg. Citalopram a jeho hlavní metabolity se vážou z méně než 80 % na plazmatické bílkoviny.
Biotransformace
Citalopram se metabolizuje na účinný demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxid a neúčinný deaminovaný derivát kyseliny propionové. Všechny účinné metabolity jsou také SSRI, i když slaběji působící v porovnání s citalopramem. Hlavní podíl v plazmě představuje nezměněný citalopram. Koncentrace demethylcitalopramu dosahuje obvykle 30-50 % koncentrace citalopramu, didemethylcitalopramu 5-10 %. Biotransformace citalopramu na demethylcitalopram je zprostředkována subsystémem CYP2C19 (asi 38 %), CYP3A4 (asi 31 %) a CYP2D6 (asi 31 %).
Eliminace
Eliminační poločas $(T_{½\beta})$ je přibližně 1,5 dne; systémová plazmatická clearance Cl_s leží v rozmezí 0,3-0,4 l/min; perorální plazmatická clearance Cl_{oral}=0,4 l/min.
Citalopram se vyloučí z 85 % játry, zbylých 15 % ledvinami. 12-23 % denní dávky se vyloučí močí jako nezměněný citalopram. Hepatální (reziduální) clearance je přibližně 0,3 l/min, renální clearance v rozmezí 0,05 – 0,08 l/min.
Linearita
Farmakokinetika je lineární. Ustáleného stavu plazmatické hladiny je dosaženo během 1-2 týdnů. Při podávání denní dávky 40 mg dosahuje plazmatická hladina průměrné hodnoty 300 nmol/l (165-405 nmol/l).

Starší pacienti (> 65 let)
U starších pacientů byl zjištěn delší biologický poločas (1,5-3,75 dne) a nižší hodnoty clearance (0,08-0,3 l/min) vlivem pomalejšího metabolismu. Hodnoty dosažené v ustáleném stavu jsou u starších pacientů zhruba dvojnásobné v porovnání s hodnotami u mladších pacientů léčených stejnou dávkou.

Porucha funkce jater
Citalopram se vylučuje pomaleji u pacientů se sníženou funkcí jater. Biologický poločas a ustálený stav plazmatické hladiny citalopramu je přibližně dvojnásobný v porovnání s pacienty s normální funkcí jater při podání stejné dávky.

Porucha funkce ledvin

Citalopram se eliminuje pomaleji u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, bez významného vlivu na farmakokinetiku citalopramu. Zatím chybí zkušenosti s léčbou pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Polymorfismus
In vivo provedené výzkumy prokázaly, že metabolismus citalopramu podléhá klinicky nevýznamnému polymorfismu oxidace sparteinu/debrisochinu (CYP2D6). Jako prevence pro pomalé metabolizátory enzymového systému CYP2C19 má být zvážena úvodní dávka 10 mg denně (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita
Citalopram má nízkou akutní toxicitu.

Chronická toxicita
Ve studiích chronické toxicity nebyly zaznamenány nálezy, které by měly vliv na terapeutické užití citalopramu.

Reprodukční toxicita
Údaje získané v reprodukčních studiích (část I., II. a III.) nesvědčí pro nutnost zvláštních opatření při léčbě žen ve fertilním věku citalopramem.
Citalopram se vylučuje do mateřského mléka v nízkých koncentracích.

Ve studiích embryotoxicity u laboratorních potkanů se vyskytly kostní anomálie v oblasti páteře a žeber při dávce 56 mg/kg/den způsobené mateřskou toxicitou. Plazmatická hladina u březích samic byla 2-3x vyšší než je plazmatická hladina u člověka. U potkanů neměl citalopram žádný vliv na plodnost, graviditu a postnatální vývoj, vyjma nižší porodní hmotnosti mláďat. Citalopram a jeho metabolity dosáhly fetálních koncentrací, které byly 10-15x vyšší než plazmatická hladina zjištěná u samic. Zkušenosti s užitím v klinické praxi u těhotných a kojících žen jsou omezené.
Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram způsobuje snížení indexu fertility a těhotenského indexu, snížení počtu implantací a abnormality spermií při hladinách vyšších, než jaké odpovídají expozici u lidí.

Mutagenita a kancerogenita
Citalopram nepůsobí mutagenně ani kancerogenně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Seropram koncentrát pro infuzní roztok se může mísit pouze s 0,9% chloridem sodným nebo s 5% glukosou.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 2 až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a

normálně by doba neměla být delší než 6 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Po naředění uchovávejte při teplotě 2 – 8 °C nejdéle však po dobu 6 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvé skleněné ampule o obsahu 0,5 ml nebo 1 ml, krabička.

Velikost balení: 5x 0,5 ml/20 mg, 10x 1 ml/40 mg.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

30/794/92-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 12. 1992
Datum posledního prodloužení registrace: 12. 11. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 11. 2020